

АПИКСАБАН В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОВСЕДНЕВНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

О.О. ШАХМАТОВА, к.м.н., **Е.П. ПАНЧЕНКО**, д.м.н., профессор
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Апиксабан является единственным НОАК, применение которого ассоциируется со снижением частоты как инсультов, так и больших кровотечений. Соответственно, апиксабан является препаратом выбора у пациентов с неклапанной ФП, в т. ч. у пожилых пациентов, больных с высоким риском геморрагических осложнений, а также у пациентов с нарушенной почечной функцией. В реальной клинической практике показатели эффективности и безопасности применения апиксабана не уступают таковым, полученным в исследовании ARISTOTLE. Апиксабан безопасен при использовании во время кардиоверсии и катетерной абляции. Результаты доклинического исследования дают основание для дальнейшего изучения возможности применения апиксабана у пациентов с «клапанной» ФП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апиксабан, эликвис, фибрилляция предсердий, кардиоверсия, катетерная абляция, рутинная практика, желудочно-кишечные кровотечения, пожилые

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая частая из аритмий, которая в отсутствие антикоагулянтной терапии может осложняться инсультом с вероятностью от 1 до 30% в год в зависимости от профиля факторов риска [1, 2]. В соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016 г., антикоагулянтную терапию следует назначать всем пациентам с ФП и индексом $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$. При наличии хотя бы одного клинического фактора риска инсульта (значение индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ для мужчин и ≥ 2 для женщин) необходимо рассмотреть возможность назначения ОАК. «Новые» пероральные антикоагулянты (син. «пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К», «прямые перо-

ральные антикоагулянты») рекомендованы в качестве препаратов первой линии у пациентов с неклапанной ФП. Даже если пациент уже получает антагонист витамина К (ABK), он может быть заменен на НОАК по желанию пациента, а также в случае недостаточной приверженности к лечению или неудовлетворительного времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0—3,0 [3].

Весьма оптимистично выглядят результаты крупных регистров последних лет, которые демонстрируют увеличение доли пациентов с ФП, которым назначаются антикоагулянты. Так, согласно данным регистра GARFIELD, за период с 2010 по 2016 г. доля врачей, не назначивших антикоагулянты пациенту с ФП и индексом $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, снизилась в полтора

раза. Этот шаг вперед обусловлен все более широким назначением НОАК. Так, данные этого же регистра показали, что в 2015–2016 гг. врачи стали чаще назначать НОАК (64% всех антикоагулянтов, назначенных пациентам с ФП) [4]. В последние годы чаще назначаются ингибиторы Ха-фактора, чем дабигатран [5]. Хотя лидером рынка все еще остается ривароксабан, доля апиксабана среди всех продаваемых НОАК увеличивается с каждым годом, а доля ривароксабана и дабигатрана снижается. Так, согласно данным Института информации в области здравоохранения (IMS Health), в 2016 г. в США апиксабан продается практически так же часто (42,5%), как и ривароксабан (46,5%), хотя апиксабан зарегистрирован позже и его нужно принимать дважды в день. Более того, кардиологи в США уже с 2015 г. назначают апиксабан чаще, чем другие НОАК [6]. Чем же обусловлены лидирующие позиции апиксабана?

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE

Апиксабан продемонстрировал крайне привлекательное соотношение показателей эффективности и безопасности по результатам крупного ($n = 18\,201$) многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования, в рамках которого он сравнивался с варфарином [7].

Апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 р/день; доза препарата снижалась до 2,5 мг 2 р/сут пациентам, которые соответствовали, по крайней мере, двум из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Клиренс креатинина менее 25 мл/мин или уровень креатинина более 221 мкмоль/л являлись критериями исключения. Варфарин (или плацебо)

назначался в соответствии с МНО, выдававшимся в зашифрованном заклепленном виде портативным прибором (целевой уровень МНО 2–3). Медиана длительности наблюдения составила 1,8 лет. Группы лечения оказались сопоставимы по основным исходным параметрам. Средний возраст пациентов составил 70 лет, 35,3% больных были женщинами, 57% получали ранее варфарин, 17% перенесли в прошлом инсульт/ТИА или эпизод системной тромбоэмболии. Среднее значение индекса CHADS₂ составило 2,1. Среднее время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, получавших варфарин, составило 62,2%. По результатам исследования было продемонстрировано снижение частоты инсульта и системных тромбоэмболий на 21%, общей смертности — на 11%, геморрагических инсультов — на 49%, а больших кровотечений — на 31% по сравнению с варфарином (все различия статистически значимы). Частота желудочно-кишечных кровотечений между группами не различалась. Хотя исследование завершилось в 2011 г., его результаты продолжают анализироваться по сей день. В *таблице* перечислены основные результаты таких дополнительных анализов.

Пожалуй, наибольшее клиническое значение имеет высокая эффективность и безопасность апиксабана у пациентов со сниженной почечной функцией и сопутствующей ИБС. Так, апиксабан эффективнее варфарина предотвращает инсульт независимо от почечной функции, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин преимущества апиксабана по снижению частоты больших кровотечений выражены в наибольшей степени [21]. За время наблюдения в рамках исследования ARISTOTLE почечная функция в среднем снизилась в одинаковой степени как у принимающих варфарин, так и у принимающих апиксабан пациентов. При этом преимущества апик-

ТАБЛИЦА. Некоторые результаты дополнительных субанализов исследования ARISTOTLE

Основной вывод	Число пациентов в соответствующей подгруппе
Преимущества апиксабана над варфарином не зависят от качества контроля МНО и сохраняются при любых значениях времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне [8].	n = 1 801 (все пациенты, включенные в исследование)
Апиксабан эффективнее и безопаснее варфарина в том случае, если он применяется для вторичной профилактики инсульта [9].	n = 3 436 (все пациенты, перенесшие ранее инсульт или ТИА)
Комбинированная терапия апиксабаном и аспирином безопаснее, чем лечение комбинацией варфарина и аспирина [10].	n = 4 434 (все пациенты, получавшие аспирин на момент включения в исследование)
Число малых кровотечений на фоне приема апиксабана в 1,5 раза меньше, чем у принимающих варфарин. Малые кровотечения у пациентов с ФП неблагоприятно влияют на прогноз, практически вдвое увеличивая смертность и число последующих больших кровотечений [11].	n = 18 140 (все пациенты, принявшие хотя бы 1 дозу исследованных препаратов)
Проведение кардиоверсии на фоне апиксабана достаточно безопасно, частота осложнений не превышает таковую на фоне варфарина [12].	743 кардиоверсии у 540 пациентов
Амиодарон повышает риск инсульта и системных тромбоэмболий практически в 1,5 раза. Апиксабан сохраняет свои преимущества перед варфарином независимо от сопутствующего приема амиодарона. Более того, частота инсульта и системной тромбоэмболии снижается на фоне апиксабана в сравнении с варфарином у принимающих амиодарон на 33%, у не принимающих — на 18% (по-видимому, за счет снижения эффективности варфарина на фоне фармакокинетического взаимодействия с амиодароном) [13].	n = 2 051 (число пациентов, принимавших амиодарон на момент включения в исследование)
Большие кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии повышают риск ишемических осложнений и смерти. Частота неблагоприятных исходов после перенесенных больших кровотечений не зависит от вида исходно принимаемого антикоагулянта (апиксабан или варфарин) [14].	n = 848 (число пациентов, перенесших большое кровотечение за время исследования)
На фоне полипрагмазии (применение 5 и более лекарственных препаратов) сохраняются преимущества апиксабана над варфарином в отношении частоты развития инсультов и общей смертности, тогда как преимущества в отношении частоты больших кровотечений становятся не такими очевидными; у принимающих 9 и более препаратов частота больших кровотечений сопоставима на фоне апиксабана и варфарина [15].	n = 13 932 (число пациентов, принимающих одновременно 5 и более лекарственных препаратов)

ТАБЛИЦА (окончание). Некоторые результаты дополнительных субанализов исследования ARISTOTLE

Основной вывод	Число пациентов в соответствующей подгруппе
Апиксабан сохраняет свои преимущества по эффективности и безопасности и у пациентов с активным онкологическим процессом [16].	n = 157
Даже в рамках двойного слепого исследования пациенты реже прекращали прием апиксабана, чем варфарина [17].	n = 4 046 (пациенты, прекратившие прием исследуемых препаратов раньше времени завершения исследования)
Анемия повышает риск больших кровотечений и общую смертность у пациентов с ФП. У пациентов с анемией сохраняются все преимущества апиксабана по сравнению с варфарином [18].	n = 2 288 (пациенты с анемией на момент включения в исследование; критерии анемии: гемоглобин менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин)
Пациенты с клинически значимым атеросклерозом периферических артерий характеризуются одинаковой частотой тромбозмболических осложнений, а также больших и малых кровотечений в обеих группах лечения (апиксабан или варфарин) [19].	n = 884
Общая смертность у пациентов с впервые установленным диагнозом ФП (в течение 30 предшествующих дней) выше на 20%. В этой когорте пациентов высокого риска апиксабан сохраняет все свои преимущества перед варфарином [20].	n = 1 889

сабана не зависели от степени снижения почечной функции [22]. По данным самого крупного российского регистра пациентов с ФП РЕКВАЗА, распространенность хронической болезни почек среди российских пациентов с ФП составляет 47% [23], поэтому наличие препарата, сохраняющего свои свойства в этой подгруппе пациентов, очень актуально.

По данным регистров и клинических исследований, ИБС встречается у 30% пациентов с ФП. В субанализе исследования ARISTOTLE [24] было показано, что у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС апиксабан эффективнее предотвращает инсульты, снижает об-

щую смертность и частоту больших кровотечений в сравнении с варфарином. Число ИМ на фоне приема двух антикоагулянтов во всей когорте пациентов достоверно не различалось (при этом отмечалась тенденция к снижению числа ИМ на фоне приема апиксабана). Кроме того, у пациентов с предшествующей ИБС, которые не получали сопутствующей терапии аспирином, также отмечалась недостоверная тенденция к меньшей частоте развития ИМ на фоне приема апиксабана (что подтверждает целесообразность монотерапии апиксабаном у пациентов с ФП и стабильной ИБС).

АПИКСАБАН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

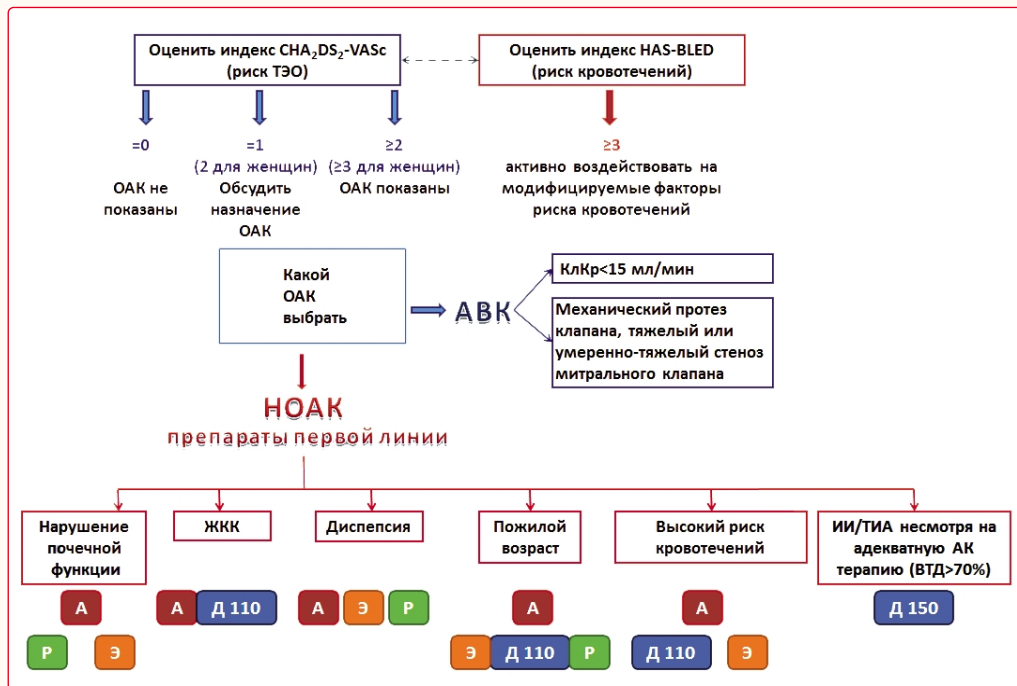
Напомним, что прямого сравнения между НОАК не проводилось, сопоставлять препараты приходится косвенно на основании результатов исследований, в которых каждый из НОАК сравнивался с варфарином. Такое непрямое сравнение позволяет сделать вывод, что апиксабан характеризуется наилучшим профилем безопасности, что реализуется в достоверное снижение смертности на фоне приема этого антикоагулянта. Тем не менее дизайн исследований, характеристики пациентов и даже участвующие исследователи были разными, поэтому косвенное сравнение имеет множество ограничений. Именно по этой причине большую ценность имеют любые исследования, которые сравнивали НОАК непосредственно между собой. Речь идет о регистрах и когортных исследованиях, которые оценивали результаты применения НОАК в реальной клинической практике.

В рамках Датского национального когортного исследования сравнивалась эффективность и безопасность варфарина, апиксабана, ривароксабана и дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначался антикоагулянтный препарат. В исследование на проспективной основе было включено 61 678 пациентов: 35 436 (57%) получающих варфарин, 12 701 (21%) — дабигатран, 7 192 (12%) — ривароксабан и 6 349 (10%) — апиксабан. Включались только те пациенты, которые получали НОАК в полной дозе (апиксабан 5 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг, дабигатран 150 мг 2 р/сут). Длительность наблюдения в группах различалась, в среднем составляла 1,9 лет, в группе апиксабана была минимальной и составляла в среднем 0,9 лет (вследствие более позднего появления апиксабана на рынке). По исходным характеристикам группы лечения

различались между собой: в группе дабигатрана пациенты были значительно моложе и имели меньше факторов риска инсульта, в наименьшей степени страдали почечной недостаточностью. Больше всего пациентов с предшествующим инсультом, ТИА или системной эмболией было в группе апиксабана. Было показано, что частота инсульта и системной тромбоэмболии снижается на фоне применения ривароксабана через год и 2,5 года наблюдения: соответственно, ОШ 0,83 (95% ДИ 0,69—0,99) и 0,80 (0,69—0,94). Ни один из НОАК не снижал частоту ишемического инсульта по сравнению с варфарином. Частота всех кровотечений в сравнении с варфарином была достоверно ниже в группе апиксабана (через год ОШ 0,63; 95% ДИ 0,53—0,76) и дабигатрана (0,61; 0,51—0,74), а вот в группе ривароксабана была сопоставима с варфарином. Те же тенденции прослеживались в отношении частоты больших кровотечений. Общая смертность в сравнении с варфарином была ниже у получающих апиксабан (через год наблюдения ОШ 0,65; 95% ДИ 0,56—0,75) и дабигатран (ОШ 0,63; 0,48—0,82), а у получающих ривароксабан была сопоставима с группой варфарина [25].

В ретроспективное когортное исследование, выполненное G. Lip и соавт., включались пациенты из двух баз данных — MarketScan® Commercial Claims and Encounter и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Databases (США). Всего было включено 45 361 пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначались ОАК (15 461 пациентов (34,1%) получали варфарин, 7 438 (16,4%) — апиксабан, 17 801 (39,2%) — ривароксабан и 4 661 (10,3%) — дабигатран). Через год наблюдения частота больших кровотечений в сравнении с варфарином была значительно меньше в группах апиксабана и дабигатрана, а в группе ривароксабана достоверно не отличалась. При

РИСУНОК 1. Схема выбора антикоагулянта для пациента с ФП (по [29, 30] с изменениями)



А — аликсабан, Р — ривароксабан, Э — эдоксабан, Д110 — дабигатран 110 мг, Д150 — дабигатран 150 мг, АВК — антагонисты витамина К, АК — антикоагулянты, ВТД — время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0—3,0; ИИ — ишемический инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, КлКр — клиренс креатинина, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение

сравнении НОАК между собой было показано, что ривароксабан вызывает большие кровотечения достоверно чаще, чем аликсабан (ОШ 1,82 (95% ДИ 1,36—2,43)); частота кровотечений на фоне приема ривароксабана и дабигатрана сопоставима (ОШ 1,05 (95% ДИ 0,74—1,49)). Наименьшая частота кровотечений была зарегистрирована в группе аликсабана, однако различия с подгруппой дабигатрана не достигли критериев достоверности: ОШ для дабигатрана относительно аликсабана 1,41 (95% ДИ 0,93—2,14) [26].

Датский административный регистр (n = 54 321) включал пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначались ОАК: варфарин

(n = 24 230), аликсабан в дозах 5 или 2,5 мг 2 р/день (n = 7 963), ривароксабан 20 или 15 мг (n = 6 715), дабигатран 150 или 110 мг 2 р/сут (n = 15 413). Получавшие аликсабан и ривароксабан пациенты были старше и имели более высокие значения индексов CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED в сравнении с получавшими варфарин и дабигатран. Среднее время наблюдения составило 403 дня. Наименьший риск больших кровотечений был выявлен в группе аликсабана. Прочие ОАК характеризовались достоверно более высоким риском больших кровотечений в сравнении с аликсабаном: для ривароксабана ОШ составило 1,49 (95% ДИ 1,27—1,77), для дабигатрана 1,17 (1,00—1,38), для варфари-

на 1,23 (1,05—1,43). При этом в группе ривароксабана частота больших кровотечений не зависела от пола, а вот у получающих дабигатран и варфарин частота больших кровотечений была выше за счет женщин (ОШ для дабигатрана относительно апиксабана в подгруппе женщин 1,45 (1,13—1,85), в подгруппе мужчин 1,01 (0,82—1,24), для варфарина в подгруппе женщин 1,46 (1,14—1,86), в подгруппе мужчин 1,08 (0,89—1,32)). Кроме того, в группе апиксабана и ривароксабана значительно реже в сравнении с дабигатраном и варфарином происходила отмена антикоагулянта на длительный период времени — 30 суток и более (ОШ относительно апиксабана для дабигатрана 1,45 (1,33—1,59), для варфарина 1,22 (1,12—1,33)). Доля пациентов, перешедших за время наблюдения на другой ОАК, была наименьшей для апиксабана (5%). Для ривароксабана она составила 10%, для варфарина 11%, для дабигатрана 19%. [27].

Пациенты с ФП достаточно часто госпитализируются, что значительно удорожает их лечение. Одной из причин госпитализаций являются кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии. В ретроспективном когортном исследовании Deitelzweig и соавт. изучалась частота повторных госпитализаций пациентов с ФП и кровотечениями на фоне приема различных НОАК. Для проведения исследования использовались базы данных двух крупных клиник в США — Premier Hospital (n = 74 730) и Cerner Health Facts Hospital (n = 14 201). Всего в исследование было включено 88 931 госпитализированных пациентов с ФП, которые получали апиксабан, ривароксабан или дабигатран. Пациенты, которым назначался апиксабан, были старше, имели больше сопутствующих заболеваний, характеризовались большим риском инсульта и кровотечений. После введения поправок на эти факторы оказалось, что частота повторных госпитализаций в связи с

кровотечением у принимающих апиксабан в Premier Hospital в 1,4 раза ниже, чем у получающих ривароксабан ($p < 0,01$), в Cerner Health Facts Hospital — в 1,6 раза ниже, чем у принимающих ривароксабан ($p = 0,04$). В сравнении с апиксабаном число госпитализаций с связи с кровотечением у принимающих дабигатран также было выше в обеих клиниках, однако эти различия не достигли критериев достоверности (ОР 1,2 ($p = 0,16$) в клинике Premier Hospital и 1,3 ($p = 0,30$) в клинике Cerner Health Facts Hospital) [28].

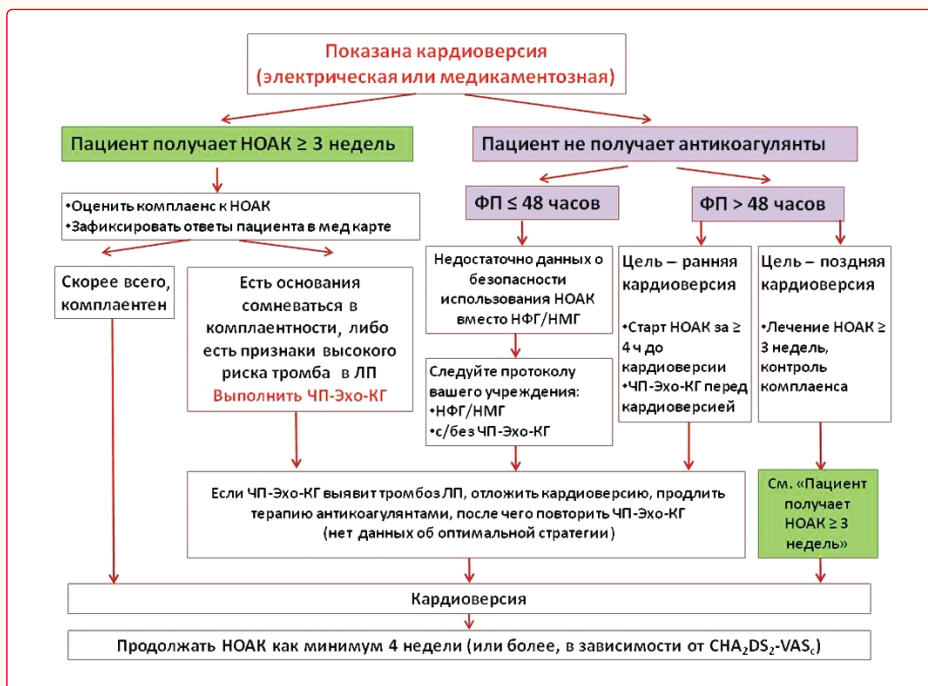
Таким образом, представляется, что на сегодняшний момент апиксабан является препаратом, характеризующимся наилучшим спектром безопасности среди НОАК.

МЕСТО АПИКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ЭТОЙ НИШИ В БУДУЩЕМ

На *рисунке 1* представлена простая схема назначения антикоагулянтов для пациента с ФП, позволяющая выбрать оптимальный препарат для ряда клинических ситуаций. Схема достаточно наглядно демонстрирует, что апиксабан является препаратом выбора у пациентов с неклапанной ФП, в т. ч. у пожилых пациентов, больных с перенесенным желудочно-кишечным кровотечением (или высоким риском его развития), высоким риском геморрагических осложнений, а также у пациентов с нарушенной почечной функцией.

За последние годы накопилось достаточное количество данных из клинических исследований и реальной практики, которые позволили внести изменения в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2016 г. [3] относительно возможности проведения кардиоверсии (класс рекомендаций

РИСУНОК 2. Применение НОАК при кардиоверсии (по [34] с изменениями)



IIa, уровень доказанности B) и катетерной абляции (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C) на фоне НОАК, в т. ч. апиксабана.

В настоящее время в большинстве клиник с большим опытом проведения катетерной абляции эти процедуры чаще всего проводятся на фоне приема варфарина (без его отмены) [31, 32]. Однако за последнее время было опубликовано достаточно большое количество работ, свидетельствующих о безопасности проведения абляции на фоне НОАК, в т. ч. апиксабана. Было выполнено два рандомизированных и более 10 обсервационных исследований, изучавших возможность применения апиксабана во время катетерной абляции (как с отменой препарата, так и на фоне его действия). В 2016 г. был выполнен метаанализ, суммировавший результаты этих исследований

(n = 2 100). Было показано, что частота тромбозомболических осложнений и кровотечений после абляции одинакова у принимающих апиксабан и варфарин [33]. В настоящее время проходит два крупных рандомизированных многоцентровых исследования: AXAFA-AFNET (посвящено сравнению варфарина и апиксабана у пациентов, которым выполняется катетерная абляция) и AEIOU (исследуются различные режимы дозирования апиксабана при катетерной абляции).

Возможность применения апиксабана во время кардиоверсии основывается на субанализе исследования ARISTOTLE (табл.). В настоящее время продолжается крупное рандомизированное многоцентровое исследование EMANATE, сравнивающее апиксабан с варфарином и парентеральным введением гепари-

на в качестве антикоагулянтной поддержки кардиоверсии. На *рисунке 2* представлены практические аспекты применения НОАК (включая апиксабан) при кардиоверсии.

На *рисунке 1* также отражены ниши, которые формально пока не доступны для апиксабана — терминальная почечная недостаточность и «клапанная» фибрилляция предсердий. Во всех этих ситуациях в соответствии с действующими клиническими рекомендациями следует использовать варфарин. Однако существуют основания полагать, что со временем апиксабан, возможно, будет применяться и у таких пациентов. Так, в 2016 г. были опубликованы результаты исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности однократного приема апиксабана в дозе 5 мг у 8 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), которым на постоянной основе выполняется гемодиализ. Исследование показало, что основные параметры фармакокинетики и фармакодинамики принципиально не отличались от таковых у здоровых волонтеров [35]. На основании результатов этого исследования FDA одобрило применение апиксабана в полной дозе 5 мг 2 р/сут у пациентов с терминальной почечной недостаточностью при условии регулярного проведения гемодиализа (дозу следует снижать до 2,5 мг 2 р/сут у пациентов 80 лет и старше либо имеющих массу тела менее 60 кг). В Европе и РФ прием апиксабана пациентами с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не рекомендован.

В настоящее время препаратом выбора для профилактики ТЭО при «клапанной» ФП является варфарин. Единственный НОАК, который сравнивался с варфарином в клиническом испытании у пациентов с механическим протезом клапана, был дабигатран. Исследование RE-ALIGN было завершено досрочно в

связи со значительным увеличением риска тромбоза клапана и эпизодов тромбоэмболии у получающих дабигатран пациентов. Клинических исследований, которые сравнивали бы варфарин и ингибиторы Ха-фактора у пациентов с «клапанной» ФП, не проводилось. Однако есть теоретические предпосылки для предположения, что эти препараты могут оказаться эффективнее дабигатрана: ингибиторы Ха-фактора действуют «выше» по коагуляционному каскаду, снижая интенсивность генерации тромбина в 1 000 раз и угнетая агрегацию тромбоцитов, индуцированную фактором Ха. В 2017 г. была опубликована работа, выполненная на животной модели (свиньи, которым был имплантирован механический протез аортального клапана), продемонстрировавшая, что объем тромботической массы на клапане по данным аутопсии у животных, которым проводилась инфузия апиксабана в течение 14 суток (61,1 мг), ниже, чем у животных, получавших стандартную терапию варфарином (247,1 мг), $p < 0,05$. В отличие от получавших варфарин животных, у получавших апиксабан не было зарегистрировано геморрагических осложнений. Авторы исследования заключили, что дальнейшие исследования применения апиксабана у пациентов с клапанной ФП достаточно перспективны [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день апиксабан является единственным НОАК, применение которого по результатам РКИ III фазы ассоциируется со снижением частоты как инсультов, так и больших кровотечений. Показатели эффективности и безопасности использования апиксабана, полученные в реальной клинической практике, соответствуют таковым в исследовании ARISTOTLE. В ближайшее время ожида-

ется регистрация специфического антидота, блокирующего действие апиксабана (андексанет альфа), что должно дополнительно повысить безопасность применения апиксабана. За последние годы накопилось достаточно данных о безопасности использования апи-

ксабана во время кардиоверсии и катетерной абляции. Результаты доклинического исследования дают основание для дальнейшего изучения возможности применения апиксабана у пациентов с «клапанной» ФП.



ИСТОЧНИКИ

1. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108: 530–539.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1987, 147: 1561–1564.
3. P Kirchhof, S Benussi, D Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Evaluation of prescribing with NOACs vs VKAs in nonvalvular AF. Доклад Sylvia Haas на Европейском Конгрессе Кардиологов 2016, Рим. <https://www.youtube.com/watch?v=xSrsxJd7tJM>.
5. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*, 2017 Feb 15, 103(4): 307–314. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309832. Epub 2016 Sep 19.
6. www.imshealth.com.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
8. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin at Different Levels of Predicted INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2013, 127: 2166–2176.
9. Easton JD, Lopes RD, Bahit M, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(6): 503–511.
10. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*, 2014, 35: 224–232.
11. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Online First*, published on October 24, 2016 as 10.1136/heartjnl-2016-309901.
12. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1082–7.
13. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014 Oct 14, 64(15): 1541–50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.967.
14. Held C, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2015 May 21, 36(20): 1264–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu463.
15. Focks JJ, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*, 2016, 353: i2868. Published online 2016 Jun 15. doi: 10.1136/bmj.i2868.
16. Melloni C, Dunning A, Granger CB et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and active cancer: insights from the ARISTOTLE trial. Paper presented at Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC), AUG 27–31, 2016, Rome, ITALY, pp. 234–234.
17. Xavier D, Hanna M, Wallentin L et al. Patients with atrial fibrillation treated with apixaban are less likely to discontinue study drug when compared with warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. Paper presented at Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC), AUG 27–31, 2016, Rome, ITALY, pp. 507–507.
18. Westenbrink B, Alings M, Granger CB, et al. Anemia Is Associated With Bleeding and Mortality, but Not Stroke, in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *American Heart Journal*, 2016. doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.008.

19. Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *JAHA*, 2017, 6: e004699. originally published January 17, 2017. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004699>.
20. Guimarães PO, Wojdyla DM, Alexander JH, et al. Anticoagulation therapy and clinical outcomes in patients with recently diagnosed atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*, 2017 Jan 15, 227: 443-449. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.014.
21. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2012, 33(22): 2821-2830.
22. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4): 451-460. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1170.
23. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2014, 10(4): 366-77.24)
24. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*, 2013 Dec 10, 170(2): 215-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
25. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*, 2016, 353: i3189.
26. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*, 2016 Oct 28, 116(5): 975-986.
27. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc*, 2017 Feb 14, 6(2): e004517. doi: 10.1161/JAHA.116.004517.
28. Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J, et al. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. *Current Medical Research And Opinion*, 2016, 32(3).
29. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, et al. Risk-Benefit Profile of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Established Therapeutic Indications: An Overview of Systematic Reviews and Observational Studies. *Drug Saf*, 2016, 39: 1175-1187.
30. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*, 2016, 388(10046): 806-817.
31. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehv643. (Epub 4 Feb 2016).
32. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069. (Epub 4 Feb 2016).
33. Ukaigwe A, Shrestha P, Karmacharya P, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of apixaban and uninterrupted apixaban therapy compared to vitamin K antagonists inpatients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017 Mar, 48(2): 223-233. doi: 10.1007/s10840-016-0195-5.
34. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015 Oct, 17(10): 1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
35. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*, 2016 May, 56(5): 628-36. doi: 10.1002/jcph.68.
36. Lester PA, Coleman DM, Diaz JA, et al. ApixabanVersusWarfarinfor Mechanical Heart Valve Thromboprophylaxis in a Swine Aortic Heterotopic Valve Model. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308649>. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017, ATVBAHA.116.308649 Originally published February 23, 2017.